

« Alternatives aux phtalates classés dans les dispositifs médicaux »

Résumé du rapport du Ministère danois de l'Environnement

<http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2014/03/978-87-93178-27-4.pdf>

Le rapport du Ministère danois de l'environnement intitulé « *Alternatives to classified phthalates in medical devices* », réalisé sur la période allant de juillet à décembre 2013, donne un aperçu de l'impact sanitaire et environnemental des plastifiants alternatifs potentiels au DEHP, BBP, DBP et DIBP.

L'objectif de cette analyse était d'aider l'industrie et les importateurs à choisir des solutions appropriées aux phtalates les plus problématiques, c'est-à-dire ceux qui sont inscrits sur la liste candidate des substances soumises à autorisation dans le cadre de la réglementation REACH en raison de leur classification comme toxique pour la reproduction et de leur utilisation fortement dispersive.

Une liste de dix plastifiants alternatifs a été établie en vue d'évaluer leur toxicité. Elle repose sur l'expérience préalable du marché des dispositifs médicaux et notamment sur l'avis des producteurs de substituts et des fabricants de dispositifs médicaux utilisant déjà ces solutions, entre autres. La liste des 10 plastifiants alternatifs identifiés est la suivante :

- ASE – Acides sulfoniques, alcanes en C10-21, esters de phényle (CAS No 91082-17-6)
- ATBC - O-Acétylecitate de tributyle (CAS No 77-90-7)
- BTHC - Citrate de butyle trihexyle (CAS No 82469-79-2)
- COMGHA - Glycérides, dérivés d'huile de ricin hydrogénée, acétates (CAS No 736150-63-3)
- DEHT – Téréphtalate de bis(2-éthylhexyle) (CAS No 6422-86-2)
- DINA - Adipate de diisononyle (CAS No 33703-08-1)
- DINCH - Diisononyle cyclohexanedicarboxylate (CAS No 166412-78-8)
- DOA/DEHA - Adipate de bis(2-Ethylhexyle) (CAS No 103-23-1)
- ESBO - Huile de soja epoxydée (CAS No 8013-07-8)
- TOTM/TEHTM - Trimellitate de Trioctyle/tri-(2-éthylhexyle)- trimellitate) (CAS No 3319-31-1)

Les auteurs se sont principalement basés sur les données extraites des derniers dossiers d'enregistrement REACH (2013). Des références autres que celles de REACH ont dû être utilisées pour le BTHC, le DINA et le DINCH (ex : fiche de données de sécurité du fabricant, références croisées etc.).

Les auteurs soulignent que cette évaluation doit être considérée comme un examen des données disponibles plutôt que comme une évaluation approfondie puisque les données utilisées dépendent en partie des éléments fournis par les déclarants.

Les auteurs concluent que les substances COMGHA, DEHT et DINCH peuvent être considérées comme les alternatives les plus prometteuses puisque l'ensemble des données qui les concerne n'indique pas l'existence d'effets toxiques pour la reproduction ou d'une activité endocrinienne. Ils reconnaissent cependant qu'il manque d'informations de manière générale sur ces substituts.

En termes de profils de risques pour la santé humaine, les DNEL¹ pour la population générale provenant des déclarants pour les plastifiants alternatifs sont toutes plus élevées que les DNEL du DEHP. Il est à noter que les substituts n'ont pas le même type de profil toxicologique que le DEHP en ce qui concerne la reproduction et le développement, à l'exception du DOA qui est suspecté d'avoir des effets sur le système reproducteur masculin sur la base de similarités structurelles et métaboliques avec le DEHP.

En termes de dangers pour l'environnement, le profil des effets environnementaux des plastifiants alternatifs est similaire à celui du DEHP. Le COMGHA, le DEHT, le DINA et le DOA sont facilement biodégradables alors que l'ASE, l'ATBC, le DINCH, et le TOTM ont une biodégradabilité intrinsèque. Il est à noter que le TOTM est inscrit sur la liste CoRAP en raison d'inquiétudes relatives à son impact sur l'environnement (évaluation complémentaire sollicitée).

Les substituts ne semblent pas induire d'effets écotoxicologiques aigus sur les algues, les crustacés et les poissons. Seul l'ATBC aurait un potentiel d'activité biologique (prédiction de biodisponibilité par QSAR). Il n'existe pas de prédiction de biodisponibilité pour le COMGHA mais les données toxicologiques montrent qu'il ne provoque pas d'effets anti-androgènes. Les auteurs en déduisent que les plastifiants alternatifs peuvent être utilisés pour remplacer le DEHP sur la base de leur profil de risque pour l'environnement.

En conclusion, le rapport identifie 10 alternatives potentielles au DEHP dans les dispositifs médicaux, la plupart d'entre elles montrant un profil toxicologique meilleur que celui du DEHP, bien qu'il existe un manque de données pour certaines substances. Les auteurs soulignent qu'il appartient aux fabricants de déterminer dans quel type de dispositifs ces substituts sont techniquement utilisables pour remplacer le DEHP en garantissant la sécurité des patients.

¹ Doses dérivées sans effet : niveau d'exposition en dessous duquel aucun effet nocif n'est attendu

**PRINCIPALES PROPRIETES TOXICOLOGIQUES ET ECOTOXICOLOGIQUES DES SUBSTANCES
ALTERNATIVES POSSIBLES AU DEHP DANS LES DISPOSITIFS MEDICAUX. LE DEHP EST INCLUS POUR
COMPARAISON.**

Substance	Cancérogénicité	Mutagenicité	Repro- toxicité	Toxicité sub- /chronique	Activité endocrinienne	DSENO (Dose sans effet nocif observé) la plus basse	DNEL (doses dérivées sans effet/ population générale)	Evaluation PBT/vPBT (persistant, bioaccumulable et toxique)
DEHP	+++/+	+++/0	+++/+++	+++/+++	+++/+++	DSENO 4,8 mg/kg pc/j (Reproduction)	0,048 mg/kg pc/j	++/0
ASE	0/NC	+/0	++/++	++/+	0/NC	DSENO 68 mg/kg pc/j (Fœtototoxicité)	0,47 mg/kg pc/j	++/0
ATBC	+++/0	+++/0	++/++	+++/+	0/NC	DSENO 300 mg/kg pc/j (Poids du foie)	1 mg/kg pc/j	++/0
BTHC	0/PP	++/0	++/0	+++/ /	0/NC	DSENO 250 mg/kg pc/j (Poids du foie, activité enzymatique)	1 mg/kg pc/j	++/0
COMGHA	0/0 (PP)	+++/0	+++/0	+++/0	++/0	DSENO > 1000 (mg/kg pc/j)	-	+++/0
DEHT	+++/0	+/0	+++/+	+++/+	++/0	DSENO 79-102 mg/kg pc/j (Poids corporel, effets hématologiques)	3,95 mg/kg pc/j	+++/0
ESBO	+++/0	+/0	++/0	+++/+	0/NC	DSENO 100 mg/kg pc/j (Poids du foie)	0,8 mg/kg pc/j	++/0
DINA	+++/0	(+++/0) (RC)	(++/++) (RC)	(+++/ +) (RC)	0/NC	DSENO 28 mg/kg pc/j (Fœtototoxicité)	1,7 mg/kg pc/j	++/0
DINCH	+++/+	+++/0	+++/0	+++/++	++/+	DSENO 40 mg/kg pc/j (Poids du foie et des reins)	2 mg/kg pc/j	+++/0
DOA	+++/+	+++/0	++/++	+++/0	++/+	DSENO 28 mg/kg pc/j (Fœtototoxicité)	1,3 mg/kg pc/j	++/0
TOTM	0/PP	+/0	++/+	+++/ +	++/+	DSENO 100 mg/kg pc/j (Reproduction)	1,13 mg/kg pc/j	++/0

Signification des symbols :

0 = Pas de données/ pas d'effets
 + = Etudes in vitro seulement/ Effets modérés
 ++ = Etudes in vitro et/ou in vivo /Effets modérés (Pas de classement)
 +++ = Ensemble de données suffisant/Effet évident (Classement)
 NC = Pas de conclusion
 PP = Poids des éléments de preuve
 RC = Références croisées

() = indique que la validité de l'approche des références
 croisées n'a pas été évaluée

- = Pas d'effet critique identifié

DISPONIBILITE DES DONNEES PAR SUBSTANCE ALTERNATIVE

(Aperçu selon le résumé du rapport original)

Substance	Toxicité pour la reproduction / Développement	Toxicité par dose répétée	Activité endocrinienne (manque de données)	Effets cancérogènes
ASE	- Repro : Données disponibles ne portant que sur 1 génération (OECD 415) - Dvlpt : (OECD 414)	- Données reposant sur une étude de toxicité de 90 jours (OCDE 408)	Pas de données	Pas de données
ATBC	Pas d'information sur la reprotoxicité	- Données disponibles de toxicité chronique et de cancérogénicité combinées (OCDE 453)	Pas de données	Données provenant d'une étude réalisée sur deux ans (OCDE 452)
BTHC	Repro : Données disponibles ne portant que sur 1 génération (OPECD 415)	- Données reposant sur une étude de toxicité de 28 jours	Pas de données	Approche fondée sur le poids de la preuve (données issues d'études de génotoxicité et de toxicologie)
COMGHA	Données disponibles portant sur 2 générations (OCDE 416 et 426)	- Données issues d'une étude de toxicité chronique (OCDE 452)	- Conclusion définitive impossible - Recherches supplémentaires non nécessaires (pas d'inquiétudes)	Approche fondée sur le poids de la preuve (données issues d'études de génotoxicité et de toxicologie)
DEHT	Données disponibles portant sur 2 générations (OCDE 416)	- Données disponibles de toxicité chronique et de cancérogénicité combinées (OCDE 453)	- Conclusion définitive impossible - Recherches supplémentaires non nécessaires (pas d'inquiétudes)	Données provenant d'une étude réalisée sur deux ans (OCDE 452)
DINA	Données disponibles ne portant que sur 1 génération (OPECD 415)	- Données reposant sur une étude de toxicité de 90 jours (OCDE 408)	Pas de données	Données provenant d'une étude réalisée sur deux ans (OCDE 452)
DINCH	- Données disponibles portant sur 2 générations (OCDE 416) - Effets potentiels sur la reproduction/ le développement et la thyroïde (qualifiés de non pertinents par les fabricants, l'EFSA, le NICNAS et le SCENIHR).	- Données disponibles de toxicité chronique et de cancérogénicité combinées (OCDE 453)	- Conclusion définitive impossible - Recherches supplémentaires non nécessaires (pas d'inquiétudes)	Données provenant d'une étude réalisée sur deux ans (OCDE 452)
DOA/ DEHA	- Données disponibles ne portant que sur 1 génération (DOA) (OCDE 415) - Le DOA est suspecté d'avoir des effets sur le système reproducteur masculin (similitudes structurelles avec le DEHP) + toxique pour le développement (fœtotoxicité). - Inscrit sur la liste CoRAP.	- Données disponibles de toxicité chronique et de cancérogénicité combinées (OCDE 453)	- Conclusion définitive impossible - Indication d'activité endocrinienne (DOA) (fonction thyroïdienne)	Données provenant d'une étude réalisée sur deux ans (OCDE 452)
ESBO	Données disponibles ne portant que sur 1 génération (OPECD 415)	- Données disponibles de toxicité chronique et de cancérogénicité combinées (OCDE 453)	Pas de données	Données provenant d'une étude réalisée sur deux ans (OCDE 452)
TOTM/ TEHTM	- Etude de toxicité pour la reproduction et le développement (OCDE 421) - Informations concernant la reproduction à partir d'une étude de toxicité de 90 jours et d'une étude de profilage transcriptionnel Rq : taux de migration très faible selon le producteur	- Données reposant sur une étude de toxicité de 90 jours (OCDE 408)	- Conclusion définitive impossible	Approche fondée sur le poids de la preuve (analyse QSAR)